

Случай синдрома Эмануэль у новорожденной девочки с врожденным пороком сердца

Антоненко В.Г.^{1,2}, Светличная Д.В.^{2,3}, Журкова Н.В.⁴, Харитоновна Н.А.⁴, Шилова Н.В.¹

1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1

2 — ГБУЗМО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского»
129110 г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

3 — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет)»
119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

4 — ФГАУ «Национальный медицинский Центр здоровья детей» МЗ РФ
119296 г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр.1

Представлен случай синдрома Эмануэль у новорожденной девочки с врожденным пороком сердца и высокой кишечной непроходимостью. Кариотип ребёнка: 47,XX,+der(22)t(11;22)(q11.2;q23). Приведен краткий обзор данных литературы о механизме возникновения перестройки, клинических проявлениях и генетическом консультировании при синдроме Эмануэль.

Ключевые слова: синдром Эмануэль, хромосомные синдромы, рекуррентные транслокации, паллидромные повторы

Для цитирования: Антоненко В.Г., Светличная Д.В., Журкова Н.В., Харитоновна Н.А., Шилова Н.В. Случай синдрома Эмануэль у новорожденной девочки с врожденным пороком сердца. *Медицинская генетика* 2019; 18(9): 34-39.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.34-39

Автор для корреспонденции: Антоненко Валентина Геннадьевна; **e-mail:** avalgen@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России на выполнение НИР.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 17.09.2018

A case of Emanuel syndrome on a newborn girl with congenital heart defect

Antonenko V.G.^{1,2}, Svetlychnaya D.V.^{2,3}, Djurcova N.V.⁴, Haritonova N.A.⁴, Shilova N.V.¹

1 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye st.,1, 115522 Moscow, Russia

2 — Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»)
Schepkina str., 61/2, 129110 Moscow, Russia

3 — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Trubetskaya st. 8, 119991 Moscow, Russia

4 — National Medical Research Center for Children's Health
Lomonosovsky Avenue, 2, Bld. 1, 119296 Moscow, Russia

We report on a case of Emanuel syndrome on a newborn girl with congenital heart defect and high bowel obstruction, karyotype: 47,XX,+der(22)t(11;22)(q11.2;q23)pat. The report contains brief review of information from literature about formation of such rearrangement, clinical implications, and genetic counseling for this syndrome.

Key words: Emanuel syndrome, chromosomal syndromes, recurrent translocations, palindromic repeats.

For citation: Antonenko V.G., Svetlychnaya D.V., Djurcova N.V., Haritonova N.A., Shilova N.V. A case of Emanuel syndrome on a newborn girl with congenital heart defect. *Medical genetics* 2019; 18(9): 34-39 [In Rus]

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.34-39

Corresponding author. Antonenko Valentina; **e-mail:** avalgen@yandex.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted 17.09.2019

Введение

Синдром Эмануэль (Emanuel syndrome; OMIM 609029) — хромосомное заболевание, обусловленное сочетанием частичной трисомии по дистальной части длинного плеча хромосомы 11 и частичной трисомии по околоцентромерной области хромосомы 22. Причиной заболевания является мейотическая сегрегация 3:1 родительской транслокации $t(11;22)(q23;q11.2)[t(11;22)]$ с образованием сверхчисленной хромосомы, производной хромосомы 22. Данная транслокация — самая частая неробертсоновская рекуррентная (т.е. имеющая одни и те же точки разрывов) реципрокная транслокация у человека. Носители транслокации, как и при других сбалансированных транслокациях, не имеют клинических проявлений, однако для них характерны репродуктивные нарушения: бесплодие, невынашивание, рождение детей с врожденными пороками развития. Наличие сверхчисленной хромосомы — единственная форма дисбаланса, наблюдающаяся у живорожденных детей при данной перестройке. В 1980-е годы было накоплено значительное количество клинических наблюдений, что позволило выделить этот вид сочетанной хромосомной патологии, имеющей характерные клинические проявления, в качестве клинически распознаваемого синдрома.

Описание случая

Пробанд — девочка от первой беременности женщины 38 лет, страдающей варикозной болезнью. Беременность протекала с угрозой прерывания в I триместре. При проведении пренатальной диагностики во втором триместре был выявлен врожденный порок сердца. Роды в срок, оперативные. Масса при рождении — 2873 г, длина — 49 см, окружность головы — 34 см, груди — 32 см. Оценка по шкале Апгар — 6/8 баллов, проведена кратковременная искусственная вентиляция легких через лицевую маску. Состояние ребенка после рождения было тяжелым за счет дыхательной недостаточности и гипоксического поражения центральной нервной системы. С рождения не было самостоятельного стула, проводились высокие очистительные клизмы. В возрасте 28 суток проведено оперативное лечение кишечной непроходимости: на расстоянии 10 см от илеоцекального угла сформирована петлевая илеостомия.

При эхокардиографии на первой неделе жизни была уточнена форма врожденного порока сердца, выявленного в ходе пренатальной диагностики: дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) мозга в 1 мес и 4 дня выявлены признаки постгипоксических изменений, расширение боковых желудочков.

УЗИ почек структурных изменений не выявило. При осмотре офтальмолога была диагностирована ангиопатия сетчатки.

В возрасте 13 суток ребенок был осмотрен генетиком, отмечены следующие микроаномалии развития: плоское лицо, грубоватые черты лица, диспластичные ушные раковины, преаурикулярные выросты слева, удлинённые стопы с выступающей пяткой. Наблюдалась мышечная дистония с тенденцией к гипертонусу.

Цитогенетическое исследование, проведенное по стандартной методике, показало наличие сверхчисленной маркерной хромосомы. После цитогенетического обследования родителей (кариотип отца — 46,XY $t(11;22)(q23;q11.2)$, кариотип матери — 46,XX), кариотип ребенка был интерпретирован как 47,XX,+der(22) $t(11;22)(q23;q11.2)pat$. Изображения хромосом отца пробанда представлены на **рис. 1**.

Семья была проконсультирована врачом-генетиком. При составлении родословной получена дополнительная информация: в первом браке отца была одна замершая беременность и 2 неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения. У сестры отца при цитогенетическом обследовании в связи с бесплодием в браке была выявлена $t(11;22)$. Было проведено цитогенетическое обследование матери отца пробанда (кариотип — 46,XX) и второй сестры отца пробанда, имеющей здоровую дочь, оказавшейся носительницей $t(11;22)$. На **рис. 2** представлена родословная этой семьи.

Обсуждение

Подробное описание клинических проявлений при синдроме Эмануэль сделано М. Фассаго с соавт. [1] в Европейском коллаборативном исследовании, обобщившем данные о 43 случаях $t(11;22)$. Это описание было существенно дополнено в 2009 г. М.Т. Carter с соавт. [2], представившими сведения о клинических проявлениях, лечении, развитии и особенностях поведения 63 пациентов с синдромом Эмануэль от периода новорожденности до взрослого состояния. Особенностью этого исследования было то, что материалом для анализа послужила не медицинская документация, а информация, полученная путем анкетирования родителей больных детей, участников группы поддержки «Chromosome 22 Central». Подобный подход позволил преодолеть недостаток большинства описаний хромосомных заболеваний, которые диагностируют обычно на первом году жизни ребенка, в связи с чем наблюдения пациентов старшего возраста очень ограничены.

Характерными для заболевания являются аномалии формы, размера и расположения ушных раковин, наличие преаурикулярных ямок и выростов, а также микрогнатия. Другие лицевые аномалии довольно вариабельны: описаны как монголоидный, так и антимонголоидный разрез глаз, глубоко посаженные глаза, эпикант, нависающие веки, птоз, выступающий лоб, широкая переносица, плоский нос с короткой перегородкой, выступающая верхняя губа, длинный выступающий филтр. В некоторых случаях были описаны грубые черты лица и квадратное лицо. Изображения

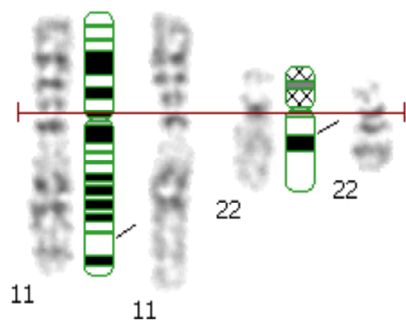


Рис. 1. Изображения хромосом 11 и 22 отца пробанда, на идеограммах отмечены точки разрывов.

пациентов раннего возраста с синдромом Эмануэль представлены на **рис. 3**.

Большинство пациентов родились с нормальным весом и ростом. В раннем неонатальном периоде наблюдались мышечная гипотония, нарушения сосания, необходимость в оксигенной терапии и желтуха, а также судороги и инфекции. Для больных характерны плохая прибавка в весе и отставание в весе и росте: у 50% рост и у 73% вес были ниже 3 центилей. Характерным является также снижение иммунитета, проявляющееся повторными инфекциями, в особенности среднего уха (у 96%), пневмониями, синуситами, инфекциями мочевыводящей системы, кандидозом ротовой полости.

Среди пороков развития наиболее частыми являются врожденные пороки сердца (дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки и открытый артериальный проток) (у 57%) и расщелина нёба (у 54%). Были отмечены также неперфорированный анус, паховая грыжа, незавершенный поворот кишечника, аномалии почек, в том числе, маленькие почки и единственная почка. У мальчиков частыми проявлениями являются аномалии половых органов (крипторхизм и маленький половой член). Описаны также сакральные ямки и диафрагмальная грыжа. Для больных характерны аномалии зрения (миопия,



Рис. 2. Родословная семьи пробанда.

страбизм, астигматизм, птоз, дальновзоркость) и слуха, а также аномалии зубов и желудочно-кишечного тракта (слюнотечение, запоры, плохая прибавка в весе, нарушение глотания, гастроэзофагеальный рефлюкс). Среди нарушений опорно-двигательного аппарата отмечены сублюксация и дислокация крупных суставов ног, сколиоз, кифоз, контрактуры суставов и кривошея. Описаны аномалии головного мозга: микроцефалия, атрофия, вентрикуломегалия, гидроцефалия, отсутствие или аномалии мозолистого тела, аномалии Денди-Уокера, белой субстанции и прозрачной перегородки.

Отставание в психомоторном развитии характерно для всех больных с синдромом Эмануэль. Большинство пациентов (более 70%) могут научиться ходить с поддержкой (в среднем в 5 лет) и самостоятельно (27%). Развитие речи и способность к самообслуживанию нарушены в тяжелой степени: 77% пациентов не говорили, те, кто говорил, первые слова произнесли после 3 лет, 20% использовали хотя бы одно слово для общения. Два пациента могли произносить короткие фразы. Хотя большинство детей не говорили, родители отмечали, что дети понимают речь в большей степени, чем способны ее использовать для общения.

Моторное развитие тоже было нарушено в значительной степени: 84% больных не могли одеться самостоятельно, только 5% могли застегивать молнию, 63% нуждались в помощи при еде, 32% в соответствующем возрасте могли пользоваться ложкой и вилок. Хорошими навыками пользования туалетом обладали 36% детей старше 5 лет, 43% совсем не имели этих навыков. Нарушения поведения встречались не часто. Были отмечены беспокойство, крик, самоповреждение, снижение тактильной чувствительности. В примечаниях к анкетам многие родители отмечали, что их дети счастливы и хорошо социализированы, любят музыку и пребывание среди людей, а также имеют чувство юмора.

Изучению причин большой распространенности в популяции рекуррентной транслокации между хромосомами 11 и 22 и ее генетических характеристик были посвящены специальные научные исследования. Благодаря относительно высокой частоте, $t(11;22)$ оказалась хорошей моделью для изучения механизмов генетических перестроек.

Причины относительно высокой частоты $t(11;22)$ были предметом исследования Н. Kurahashi и В. S. Emanuel [3]. Авторы исследовали сперму четырех здоровых мужчин (волонтеров) с целью установить наличие $t(11;22)$ в гаметах. Было показано, что в сперме всех обследованных встречается транслокация. При этом перестройка не встречалась в культуре лимфоцитов и фибробластов. Был сделан вывод о специфическом мейотическом происхождении транслокации в сперматогенезе. Т. Охуе с соавт. [4] определяли родительское происхождение $t(11;22)$ в 8 случаях, возникших *de novo*. Все случаи имели отцовское происхождение, что позволило авторам, несмотря на отсутствие данных о частоте $t(11;22)$ в ооцитах, предполагать исключительную роль мужского гаметогенеза в возникновении данной перестройки.

Точки разрывов при $t(11;22)$ локализованы в районах низкокопийных АТ-обогащенных повторов — «горячих точках» хромосомных перестроек. При этом разрывы происходят в узком промежутке, являющемся центром палиндромных повторов в 11q23 и 22q11.2 (PATRR11 и PATRR22). Исследование Т. Като с соавт. [5] было посвящено изучению вариативности палиндромных повторов хромосомы 11. Наиболее частый (81,7%) вариант L-PATRR11 имеет размер 442-450 п.н., более редкие варианты (S-PATRR11) имеют меньшие размеры за счет делеций, расположенных в центре палиндромной последовательности или асимметрично. Была



Рис. 3. Лицевые аномалии у детей с синдромом Эмануэль (по М.Т. Carter с соавт., 2009).

проведена оценка частоты встречаемости $t(11;22)$ в сперме здоровых мужчин с различными генотипами. При генотипе, гомозиготном или гетерозиготном по L-PATRR11, $t(11;22)$ встречалась с частотой $1,52 \times 10^{-5}$ и $1,57 \times 10^{-4}$, однако в сперме мужчин, гомозиготных по S-PATRR11, перестройка не была обнаружена. Эти данные подтверждают вклад геномных вариантов в частоту рекуррентных хромосомных перестроек. M. Tong с соавт. [6] показали, что, в отличие от PATRR11, PATRR22 не различаются существенно по длине и симметричности. Однако полиморфизм характерен для аллелей низкокопийных повторов, фланкирующих PATRR22. Было показано, что в редких случаях разрывы при $t(11;22)$ происходят не в пределах PATRR22, а в пределах фланкирующих его квазипалиндромных последовательностей, причем их длина и симметричность оказывают влияние на частоту транслокации: она ниже при более коротких и асимметричных вариантах.

Т. Kato с соавт. [7] предположили, что механизм образования $t(11;22)$ отличается от неаллельной гомологичной рекомбинации (НАНР), так как районы разрывов 1q23 и 22q11.2 не являются гомологичными, сходство между ними ограничивается обогащенностью АТ-повторами. Авторы высказали предположение, что палиндромные повторы могут приводить к внутринитевому спариванию оснований, в результате которого формируются однонитевые и двунитевые вторичные структуры в ядре, которые индуцируют геномную нестабильность, приводящую к рекуррентным транслокациям. Обнаружение сходных палиндромных последовательностей в точках разрывов при транслокациях в других хромосомах (17q11, 4q35.1, 1p21.2 и 8q24.1) позволило Н. Kurahashi с соавт. [8] рассматривать данный механизм как один из универсальных способов образования больших перестроек хромосом в геноме человека.

Р. Zenagui с соавт. [9] предприняли исследование с целью выяснить, почему при $t(11;22)$ несбалансированные формы кариотипа являются исключительно следствием сегрегации 3:1. Для этого было проведено ретроспективное исследование результатов 24 преимплантационных генетических тестирований с целью выявления структурных перестроек хромосом. Был исследован материал от 7 мужчин и 5 женщин, являющихся носителями $t(11;22)$, направленных на исследование в связи с невынашиванием, первичным мужским бесплодием или рождением детей с пороками развития. Всем мужчинам-носителям был проведен FISH-анализ спермы с целью поиска несбалансированных гамет. Было показано, что несбалансированные эмбрионы с дисбалансом, характерным

для патологической сегрегации 2:2, встречались как у мужчин, так и у женщин носителей с частотой 68,4 и 50,0% соответственно. При этом несбалансированные эмбрионы, имеющие $der(22)$, составили 5,3%. Эти данные показывают, насколько значительно постзиготическая селекция может изменять результаты мейотической сегрегации.

Большое число наблюдений позволяет определить эмпирический риск рождения ребенка с несбалансированным кариотипом в семьях с $t(11;22)$. Он составляет по S. Stengel-Rutkowski с соавт. [10] 3,7% для женщин и <0,7% для мужчин. Несколько иные цифры приводят L. Iselius с соавт. [11]: 2,1% для женщин и 1,8% для мужчин. Если суммировать эту частоту с частотой мертворожденных с пороками развития, вероятность составит для мужчин и женщин 5,7% и 5% соответственно. Zakai и Emanuel [12] сообщают о высоком риске наследования сбалансированной перестройки: 70% вместо теоретически ожидаемых 50%.

Заключение

В отличие от других форм сочетанной хромосомной патологии, представленной единичными наблюдениями, сочетанная хромосомная патология, связанная с наличием сверхчисленной маркерной хромосомы $der(22)t(11;22)(q23;q11.2)$, также как и сбалансированная транслокация $t(11;22)$, регулярно наблюдаются в популяции. С этой патологией в своей практике неоднократно встречаются как врачи-генетики, так и цитогенетики. Однако особенности $t(11;22)$ недостаточно известны специалистам, ее описание отсутствует в русскоязычных справочниках и руководствах. На примере представленной семьи видны характерные особенности данной патологии. Ребенок имел типичную для раннего возраста картину синдрома Эмануэль с наличием врожденного порока сердца, аномалий ушей и микроаномалий развития. Необычным симптомом была высокая кишечная непроходимость, потребовавшая оперативного вмешательства. Цитогенетическая диагностика патологии не представила затруднений в связи с наличием сверхчисленной маркерной хромосомы. Родословная семьи также характерна: наличие бесплодия, выкидышей и замерших беременностей, преобладание передачи сбалансированной транслокации. Как и в большинстве семей, носительство транслокации у одного из родителей было выявлено при обследовании в связи с рождением больного ребенка. Однако в данной семье рождения больного ребенка можно было избежать. Необходимо внимательно относиться к особенностям $t(11;22)$ и учитывать их при медико-генетическом консультировании.

Список литературы/ Referenses

1. Fraccaro M., Lindsten J., Ford C.E. et al. The 11q;22q translocation: An European collaborative analysis of 43 cases. *Hum Genet.* 1980;56:21-51.
2. Carter M.T., St. Pierre S.A., Zackai E.H. et al. Phenotypic delineation of Emanuel syndrome (supernumerary derivative 22 syndrome): clinical features of 63 individuals. *Am J Med Genet.* 2009;149A:1712-1721.
3. Kurahashi H., Emanuel B.S. Unexpectedly high rate of de novo constitutional t(11;22) translocations in sperm from normal males. *Nature Genet.* 2001; 29:139-140.
4. Ohye T., Inagaki H., Kogo H. et al. Paternal origin of the de novo constitutional t(11;22)(q23;q11). *Eur J Hum Genet.* 2010;18:783-787.
5. Kato T., Inagaki H., Yamada K. et al. Genetic variation affects de novo translocation frequency. *Science.* 2006;311:971 only.
6. Tong M., Kato T., Yamada K. et al. Polymorphism of the 22q11.2 breakpoint region influence the frequency of de novo constitutional t(11;22)s in sperm. *Hum Mol Genet.* 2010;19(13):2630-2637.
7. Kato T., Kurahashi H., Emanuel B.S. Chromosomal translocations and palindromic AT-rich repeats. *Curr Opin Genet Dev.* 2012;22:221-228.
8. Kurahashi H., Inagaki H., Ohye T. et al. The constitutional t(11;22): implications for a novel mechanism responsible for gross chromosomal rearrangements. *Clin Genet.* 2010;78(4):299-309.
9. Zenagui R., Bernicot I., Ranisavljevic N. et al. Inheritance of imbalances in recurrent chromosomal translocation t(11;22): clarification by PGT-SR and sperm-FISH analysis. *Report Biomed. On-line.* 2019;02.010.
10. Stengel-Rutkowski S., Stene J., Gallano P. Risk estimates in balanced reciprocal translocations. *Monogr. Ann Genetigue.* 1988;1-147
11. Iselius L., Lindsten J., Aurias A., et al. The 11q;22q translocation: A collaborative study of 20 new cases and analysis of 110 families. *Hum Genet.* 1983;64:343-355.
12. Zackai E.N., Emanuel B.S. Site-specific reciprocal translocation, t(11;22)(q23;q11), in several unrelated families with 3:1 meiotic disjunction. *Am J Med Genet.* 1980;7:507-521